

**METHOD FOR PRODUCING (R)-4-CYANO-3-HYDROXYBUTYRIC ACID LOWER ALKYL ESTER**

**Patent number:** JP2001302607  
**Publication date:** 2001-10-31  
**Inventor:** KASAI TETSUO; DEJIMA EIJI  
**Applicant:** MITSUBISHI CHEMICALS CORP  
**Classification:**  
- international: C07C253/14; C07C255/20  
- european:  
**Application number:** JP20000122200 20000424  
**Priority number(s):**

**Report a data error here**

**Abstract of JP2001302607**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for producing the subject compound in high yield by cyanation of a (S)-4-halogeno-3-hydroxybutyric acid lower alkyl ester in the presence of a solvent.

**SOLUTION:** This method for producing the subject compound comprises cyanation of a (S)-4-halogeno-3-hydroxybutyric acid lower alkyl ester in the presence of a solvent; wherein it is characterized that the cyanation is carried out under pressure at 90-120 deg.C.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-302607  
(P2001-302607A)

(43) 公開日 平成13年10月31日 (2001. 10. 31)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C 0 7 C 253/14  
255/20

識別記号

F I

C 0 7 C 253/14  
255/20

データベース (参考)

4 H 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-122200 (P2000-122200)

(22) 出願日 平成12年4月24日 (2000. 4. 24)

(71) 出願人 000003968

三菱化学株式会社  
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 笠井 鉄夫

北九州市八幡西区黒崎城石1番1号 三菱  
化学株式会社黒崎事業所内

(72) 発明者 出島 栄治

北九州市八幡西区黒崎城石1番1号 三菱  
化学株式会社黒崎事業所内

(74) 代理人 100103997

弁理士 長谷川 暁司

Fターム (参考) 4H006 AA02 AC24 BB14 BB20 BB21  
BB31 BC10 BC11 QN14

(54) 【発明の名称】 (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 (S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、シアノ化反応させて、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルを高収率で製造する方法の提供。

【解決手段】 (S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、シアノ化反応に付し、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを製造する際に、シアノ化反応を加圧下、90~120℃で行うことを特徴とする(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、シアノ化反応に付し、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを製造する際に、シアノ化反応を加圧下、90～120℃で行うことを特徴とする(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法。

【請求項2】 シアノ化反応において、90～120℃の範囲における反応滞留時間が60分以下であり、次いで、90℃未満に冷却する請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 溶媒が、水、水溶性有機溶媒又は水と水溶性有機溶媒との混合物である請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項4】 水溶性有機溶媒が、アルコール類、酸アミド類又はニトリル類である請求項3に記載の製造方法。

【請求項5】 シアノ化剤が、アルカリ金属又はアルカリ土類金属のシアニ化物である請求項1ないし4のいずれかに記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法に関する。詳しくは、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルをシアノ化して(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを製造する方法に関する。

【0002】本発明により得られる(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルは、種々の医薬中間体として有用であり、例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aリダクターゼ（通常「HMG-CoA」と略記される）の阻害剤[R-(R\*, R\*)]-2-(4-フルオロフェニル)-β, δ-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸カルシウム塩(2:1)の重要な中間体として用いることができる。

## 【0003】

【従来の技術】(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル類の合成法としては、L-アスコルビン酸に過酸化水素と炭酸カルシウムを反応させて得られるL-スレオニンカルシウム塩一水和物(Carbohydrate, Res., 72, 301 (1979))やL-アラビノースに臭化水素を作用させて得られたジブロモ体をブロムヒドリンとし、(S)-4-ブロモ-3-ヒドロキシ酪酸メチルエステルに導いた後(Acta Chem. Scand. B37, 341 (1983))、水酸基をテトラヒドロピラニル、トリアルキルシリル、アルキル等の保護基で保護してから、

ジメチルスルホキシド中で青酸ソーダを反応せしめる方法(米国特許第4,611,067号明細書)、ジケテンから得られる4-ハロゲノアセト酢酸も-ブチルエステルにルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を用いて不斉水素化反応を行って(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸も-ブチルエステルとした後(特開平1-211551号公報)、非プロトン性極性溶媒中でシアノ化剤との反応を行う方法(特開平5-331128号公報)等が知られている。

【0004】以上のような報告例のうち、前者の方法は原料として光学活性体を使用し、複数の反応を経た後に水酸基の保護と脱保護工程が必要であり、工程数が多く工業的製法とは言えない。また、後者の方法は、不斉水素化反応によって得られた原料の光学純度が約92% eeと低いため、高い光学純度を要求される医薬中間体として使用するためには、生成物をシアノ化反応液から有機溶媒により抽出して水洗後、溶媒を留去し、得られた残さを有機溶媒により再結晶して光学純度を向上させる必要がある。

【0005】これらの方法とは別に、ジケテンから得られる4-ハロゲノアセト酢酸低級アルキルエステルに微生物を用いた不斉還元反応を行うことにより(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを得る例が多数報告されている。当初は、不斉還元反応における光学純度が92～95% eeと不十分であったが(特開昭61-146191号公報)、優れた微生物の発見により98～99% eeの光学純度が得られるまでになった(特開平8-336393号公報)。微生物により反応を行った場合の後処理の一般的な手法として、反応後、生成した(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルは、遠心分離等による除菌後、反応液から酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン、ジエチルエーテル等の有機溶媒を用いて抽出した後、有機溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーや蒸留等の操作により、純品として単離することができる。

【0006】単離された(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルは、前述のシアノ化反応例に倣い、水酸基を保護した上でジメチルスルホキシド中でシアノ化反応を行うか、そのまま非プロトン性溶媒中でシアノ化反応を行うことにより、又は、そのまま他の溶媒中でシアノ化反応を行うことにより(特表平7-500105号公報)、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルが得られる。そして、これらのシアノ化反応液から、高純度の(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを単離するためには、通常、適当な溶媒で抽出した後、濃縮及び減圧蒸留による精製が行われている。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、本発明者らの追試によれば、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒド

ロキシ酪酸低級アルキルエステルを水性溶媒の存在下、シアノ化反応させる場合、生成した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの加水分解により生産性が低下すること、そしてこの加水分解は反応滞留時間が長い程増加することが判明した。

【0008】しかし、このシアノ化反応を公知文献における最高反応温度、即ち、還流条件下(最高95℃)で行い、反応時間を短縮すると、加水分解は抑えられるものの、生産性が著しく低下する。そして、反応温度を更に上げるため低沸点の軽沸分を除去しながら反応を行うと、副生物が増加するという問題がある。また、加水分解を回避するために非水系で反応を行うと、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル以外の副生物が増加するという問題もある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる事情に鑑み(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの水性溶媒の存在下におけるシアノ化反応の改良法について鋭意検討した結果、シアノ化反応を加圧下、90~120℃で行うことにより目的とする(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルが高収率で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】即ち、本発明の要旨は、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、シアノ化反応に付し、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを製造する際に、シアノ化反応を加圧下、90~120℃で行うことを特徴とする(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法、にある。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明は、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを溶媒の存在下、加圧下90~120℃でシアノ化反応させることを特徴とする。本発明の原料の(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルは、例えば特開平8-336393号公報記載の方法に準拠して、4-ハロゲノアセト酪酸低級アルキルエステルを微生物を用いて不斉還元することにより得ることができる。

【0012】この(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの低級アルキルエステルとは、炭素数1~10、好ましくは1~4の直鎖又は分岐状のアルキルエステルを指し、その具体例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル等を挙げることができる。また、この(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルのハロゲンとしては、例えば塩素、臭素、ヨウ素が用いられるが、これらの中、塩素が好ましい。

【0013】本発明に用いられるシアノ化剤としては、例えばアルカリ金属シアン化物、アルカリ土類シアン化

物が用いられる。これらの中、一般的なシアン化物である青酸ナトリウム(青酸ソーダ)、青酸カリウム(青酸カリ)が好ましく、安価な青酸ソーダが好適に用いられる。シアノ化剤の使用量については、特に限定はされないが、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルに対して、通常1~2当量、好ましくは1.2~1.6当量である。

【0014】シアノ化反応に用いられる溶媒としては、水性溶媒が好ましい。水性溶媒の具体例としては、例えば、水、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類、アセトニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、及びテトラヒドロフラン等のエーテル類等のような水溶性有機溶媒、並びにこれらの混合物が挙げられる。これらの中、水が安価であり、好ましく、水に余り溶解しない有機溶媒による抽出が可能となるので好適である。

【0015】なお、水は原料の(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの濃度が通常5~50重量%、好ましくは20~30重量%となるように添加される。シアノ化反応は、加圧反応器に、例えば(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステル及び水を仕込み、この原料の水溶液に、シアノ化剤の水溶液を、加熱下、加圧下、好ましくは攪拌下に、連続的又は間欠的に添加することにより行われる。

【0016】反応温度については、通常90~120℃、好ましくは100~110℃であり、反応滞留時間については、通常1~60分、好ましくは1~30分、より好ましくは1~10分、また、反応圧力については、反応温度における蒸気圧以上であれば特に限定はされないが、好ましくは該蒸気圧+0.01~1MPa、より好ましくは該蒸気圧+0.01~0.5MPaである。

【0017】本発明は、反応滞留時間を短くすることにより、生成した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの加水分解を抑制し、反応温度を高くすることにより生産性を向上させることを利用した製造方法である。反応温度は、90℃より低いときは反応滞留時間が短いために生産性が悪化し、120℃より高いときには、原料自体の熱分解により生産性が悪化する。また、反応滞留時間は、長くするほど生成した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの加水分解が増加するため、生産性が悪くなる。更に、反応後は、生成した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの加水分解を低減するため、速やかに室温まで冷却することが好ましい。

【0018】本発明における反応滞留時間とは、シアノ化剤を添加するに際し、加熱して90~120℃の温度範囲にある時間をいう。シアノ化剤の添加終了後、90

～120℃の温度範囲に保持したときはその保持時間も含めた時間である。本発明に用いる反応器は、反応温度が反応系の沸点より高いため、加圧反応器であることが必要である。加圧が可能であれば一般的に用いられるいずれの反応器も使用可能であるが、より好適には、シアノ化反応時の発熱を除去するため、伝熱面積が大きく温度制御しやすい管式反応器が用いられる。

【0019】上記シアノ化反応生成液は、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素又はハロゲン化炭化水素を加えて、目的とする(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを抽出し、次いで蒸留により目的物を高収率で単離することができる。

【0020】

【実施例】以下、実施例及び比較例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、これらの実施例に限定されるものではない。実施例において、反応率とは、シアノ化反応での(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチルの消費率を示し、収率とは、反応に用いた(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル量に対する、シアノ化反応で生成した(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル量をモル％で示し、加水分解率とは、反応に用いた(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル量に対する、加水分解で生成したエタノールの量をモル％で示す。また、反応後は直ちに氷冷して、反応液を採取した。

【0021】(実施例1) ステンレス製加圧反応容器に、(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル11g(純度90%、不純物の主成分は酢酸エチル)と水39gを混合し、窒素により0.1MPaへ加圧、100℃に加熱した。この混合物に攪拌下、28重量%靑酸ソーダ水溶液13.5gを加圧ポンプで30分間かけて添加し、反応を行った。反応中、反応温度は100℃を保持する様に調節した。添加終了後の反応率は89.5%、収率は62.8%、加水分解率は29%であった。

【0022】(実施例2) 実施例1において、添加終了後100℃にて30分間加熱を継続したこと以外は実施例1と同様にして反応を行った。反応率は93.6%、収率は62.3%、加水分解率は32.9%であった。

(実施例3) 実施例1において、靑酸ソーダ水溶液の添加時間を10分としたこと以外は実施例1と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は87.7%、収率は64.1%、加水分解率は21.3%であった。

【0023】(実施例4) 実施例1において、靑酸ソーダ水溶液の添加時間を5分としたこと以外は実施例1と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は87.1%、収率は64.5%、加水分解率は19.6%であった。

(実施例5) 実施例4において、添加終了後100℃にて25分間加熱を継続したこと以外は実施例4と同様にして反応を行った。反応率は94.5%、収率は65.

5%、加水分解率は32%であった。

【0024】(実施例6) 実施例4において、反応温度を110℃としたこと以外は実施例4と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は91.5%、収率は67.1%、加水分解率は23.3%であった。

(実施例7) 実施例4において、反応温度を120℃としたこと以外は実施例4と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は92.4%、収率は66.1%、加水分解率は28.8%であった。

【0025】(実施例8) 実施例4において、靑酸ソーダ水溶液量を14.5gとしたこと以外は実施例4と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は91.6%、収率は68.5%、加水分解率は23.4%であった。

(実施例9) 実施例8において、添加終了後100℃にて10分間加熱を継続したこと以外は実施例8と同様にして反応を行った。反応率は97%、収率は66.1%、加水分解率は30.3%であった。

【0026】(実施例10) 実施例4において、靑酸ソーダ水溶液量を15.6gとしたこと以外は実施例4と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は93.8%、収率は69.2%、加水分解率は25.7%であった。

(実施例11) 実施例4において、靑酸ソーダ水溶液量を16.6gとしたこと以外は実施例4と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は95.7%、収率は66.8%、加水分解率は25.8%であった。

【0027】(比較例1) 還流濃縮器を接続したガラス製反応容器に、(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル55g(純度90%)と水150gを混合し、85℃に加熱した。この混合物に攪拌下、28重量%靑酸ソーダ水溶液67.6gを60分間かけて添加、反応を行った。反応中、反応温度は85℃を保持するように調節した。添加終了後、反応率は86%、収率は57%、加水分解率は21%であった。

【0028】(比較例2) 比較例1において、添加終了後85℃にて60分間加熱を継続したこと以外は比較例1と同様にして反応を行った。反応率は90.4%、収率は60%、加水分解率は26.4%であった。

(比較例3) 実施例1において、反応温度を85℃としたこと以外は実施例1と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は81.4%、収率は58.5%、加水分解率は20.7%であった。

【0029】(比較例4) 比較例3において、添加終了後85℃にて30分間加熱を継続したこと以外は比較例3と同様にして反応を行った。反応率は91.3%、収率は57.8%、加水分解率は33.7%であった。

(比較例5) 実施例3において、反応温度を85℃としたこと以外は実施例3と同様にして反応を行った。添加終了後の反応率は72.2%、収率は50.8%、加水

!(5) 001-302607 (P2001-302607A)

分解率は16.5%であった。

【0030】

【発明の効果】本発明の方法に従って、シアノ化反応条

件を加圧下高温短時間で行うことにより、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを高収率で製造することが可能となる。